

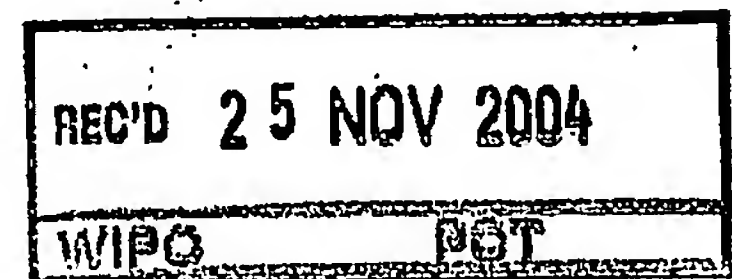
# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

### Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung



**Aktenzeichen:**

103 53 629.9

**Anmeldetag:**

17. November 2003

**Anmelder/Inhaber:**

LTS Lohmann Therapie-Systeme AG,  
56626 Andernach/DE

**Bezeichnung:**

Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung von  
Wirkstoffen

**IPC:**

A 61 M 5/00

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 28. Oktober 2004  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Schäfer

## Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung von Wirkstoffen

Die vorliegende Erfindung betrifft Vorrichtungen, welche  
5 die transdermale Verabreichung von Wirkstoffen ermöglichen.  
Sie betrifft ferner die Verwendung solcher Vorrichtungen  
zur transdermalen Verabreichung von Wirk- oder Hilfsstoffen  
an Mensch oder Tier.

10 Transdermale therapeutische Systeme haben inzwischen als  
Darreichungsform zur Behandlung zahlreicher Erkrankungen  
eine weite Verbreitung gefunden. Insbesondere die Wirkstof-  
fe Nicotin, Nitroglycerin, Scopolamin und Estradiol, aber  
auch viele neuere Wirkstoffe, können mittels dieser Techno-  
15 logie in kontrollierter und zeitlich protrahierter Form zur  
Wirkung gebracht werden. Besonders vorteilhaft ist dabei,  
dass der physiologische First-Pass-Effekt, der bei oraler  
Gabe stets auftritt, mit dieser Darreichungsform bei vielen  
Wirkstoffen weitgehend unterdrückt werden kann. Dadurch  
20 kann letztendlich ein höherer Anteil des Wirkstoffs zum  
Einsatzort gelangen.

Transdermale therapeutische Systeme (TTS) sind üblicherwei-  
se so aufgebaut, dass sie ein haftklebendes Wirkstoffreser-  
25 voir aufweisen oder jedenfalls mindestens eine haftklebende  
Schicht zur Befestigung des Systems auf der Haut vorhanden  
ist. Die klebende Verbindung des Systems mit der Haut  
kommt aufgrund der selbstklebenden Eigenschaften der ver-  
wendeten Polymere oder durch geeignete Mischungen von Poly-  
30 meren und Hilfsstoffen zustande.

Die haftklebende Befestigung auf der Haut, welche aus-  
schließlich auf dem Phänomen der Oberflächenspannung be-  
ruht, ist jedoch nicht immer verlässlich. Aus diesem Grund  
35 werden des öfteren Probleme hinsichtlich der Verankerung  
von TTS auf der Haut beobachtet. Die unzureichende Veranke-

ung wirkt sich vor allem auf die maximale Applikationsdauer aus; im allgemeinen ist die Verwendbarkeit solcher Systeme auf der Haut auf maximal ca. 7 Tage begrenzt.

- 5 Die Wirkstoffabgabe erfolgt bei TTS im allgemeinen durch Diffusion des Wirkstoffs durch die polymerhaltigen und weichplastischen Schichten des TTS, wobei der Wirkstoff über die Hautkontaktseite des TTS zur Hautoberfläche gelangt. Anschließend diffundieren die Wirkstoffmoleküle zunächst durch die äußerste Hautschicht (stratum corneum) und  
10 gelangen dann in die tieferen Bereiche der Epidermis, wo sie in den Blutkreislauf überführt werden.

- Der soeben beschriebene diffusive Wirkstofftransport erfolgt jedoch nur bei einer sehr kleinen Anzahl von Wirkstoffen mit einer für therapeutische Zwecke ausreichenden Geschwindigkeit. Der Grund hierfür liegt vor allem in der natürlichen Barriere-Wirkung des Stratum corneum. Durch diese Barriere-Wirkung wird insbesondere die transdermale  
15 Verabreichung hochmolekularer Wirkstoffe (z. B. Peptide, Proteine, Oligo- und Polynucleotide) oder stark polarer Wirkstoffe erheblich erschwert oder unmöglich gemacht.

- Es hat deshalb nicht an Versuchen gefehlt, die Barriere-Eigenschaft des Stratum corneum mittels geeigneter Methoden zu durchbrechen. Dies kann beispielsweise durch Anwendung von chemischen Permeationsverstärkern (z. B. Ethanol oder andere Alkohole), elektrischen Spannungsdifferenzen (z. B. Iontophorese) oder auch durch mechanische Veränderung des  
25 Stratum corneum bewirkt werden. Nach US 6 334 856 kann hierfür eine Vorrichtung mit einer Vielzahl von Mikro-Hohlnadeln, die in einem Feld angeordnet sind, verwendet werden. Diese Nadeln sind zwar sehr konturscharf, dringen aber nur einige hundert Mikrometer tief in die Haut ein.  
30 Auf diese Weise wird zwar die Verabreichung wirkstoffhaltiger Flüssigkeiten unter Umgehung der Barriere-Eigenschaft

des Stratum corneum ermöglicht, jedoch ist es in vielen Fällen nicht möglich, die Wirkstoffe in flüssiger Form bereitzustellen. Ursache hierfür kann z. B. die mangelnde Löslichkeit des Wirkstoffs oder die mangelnde Stabilität der Wirkstofflösung sein. Außerdem kommt wegen des geringen Flüssigkeitsvolumens, das über diese Mikronadeln appliziert werden kann, nur eine sehr geringe Wirkstoffmenge (im Bereich von wenigen Mikrogramm) zur Anwendung.

10 Eine sehr ähnliche Vorrichtung wie in US 6 334 856 wird in US 6 083 196 beschrieben. Diese umfaßt eine Trägerfolie, auf der eine Vielzahl von Mikro-Protrusionen angeordnet sind, die zum Eindringen in die Haut geeignet sind. Die Vorrichtung wird mittels eines zusätzlich vorhandenen Befestigungsmittels (z. B. in Gestalt eines Überpflasters) auf der Haut fixiert, da die Vorrichtung als solche nicht auf der Haut haften bleibt.

20 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, eine Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung von Wirkstoffen bereitzustellen, die insbesondere für die Verabreichung höhermolekularer oder stark polarer Wirkstoffe geeignet ist, und bei welcher die beschriebenen Nachteile des Standes der Technik vermieden oder vermindert werden. Insbesondere soll  
25 dadurch die transdermale Verabreichung von Wirkstoffen ermöglicht werden, die nicht in flüssiger Form vorliegen, und die Haftung der Vorrichtung auf der Haut soll auch ohne zusätzliche selbstklebende Mittel ermöglicht werden.

30 Diese Aufgabe wird überraschenderweise gelöst durch eine Vorrichtung nach Anspruch 1, welche gemäß Oberbegriff die allgemeinen Merkmale eines transdermalen therapeutischen Systems aufweist, und bei der die hautseitige Kontaktfläche eine Vielzahl von stift- oder nadelförmigen Mikroprotrusionen aufweist, die zum Eindringen in die Haut geeignet sind.  
35 Diese Mikroprotrusionen sind mit Strukturen ausgestattet,

welche das Herausziehen der Protrusionen aus der Haut erschweren.

Die Mikroprotrusionen der erfindungsgemäßen Vorrichtung zeichnen sich somit dadurch aus, dass zum Einstechen der Mikroprotrusionen in die Haut eine geringere Kraft erforderlich ist als zum nachfolgenden Herausziehen aus der Haut.

10 Durch die in die Haut eindringenden Mikroprotrusionen wird die Barriere des Stratum corneum durchbrochen und die im Reservoir enthaltenen Wirkstoffe können unter Umgehung dieser Barriere in die tieferen Bereiche der Epidermis gelangen, nachdem sie aus dem Reservoir zur Hautkontaktseite der Vorrichtung diffundiert sind. Die erfindungsgemäßen Systeme ermöglichen die Applikation von Wirkstoffen in tiefer gelegene Hautschichten, d. h. unterhalb der Barriere-Schicht des Stratum corneum.

20 Durch die genannten Strukturen, welche das Herausziehen der Protrusionen aus der Haut erschweren, wird eine Verankerung der Vorrichtung an der Applikationsstelle auf der Haut ermöglicht, wobei für diese Verankerung keine zusätzlichen Mittel benötigt werden. Es handelt sich um eine Fixierung, die zwar einer Verklebung ähnlich ist, die jedoch auf einer mechanischen Verankerung beruht.

Die Mikroprotrusionen sind am distalen (d. h. hautseitigen) Ende vorzugsweise zugespitzt, um das Eindringen in die Haut zu erleichtern. Bevorzugt sind sie nadelförmig gestaltet und verjüngen sich zum distalen Ende hin. Bei entsprechend geringem Querschnitt oder Durchmesser der Mikroprotrusionen ist ein Eindringen in die Haut auch möglich, wenn diese nicht zugespitzt oder verjüngt sind. Die Mikroprotrusionen können einen im wesentlichen runden, elliptischen, drei- 30 vier- oder vieleckigen, oder einen unregelmäßigen Querschnitt aufweisen. Ein sehr schmaler Querschnitt, wobei die



Mikroprotrusionen annähernd die Form eines Sägemessers oder einer gezackten Klinge haben, sollte vermieden werden, weil dadurch keine ausreichende Verankerung in der Haut erreicht werden kann.

- 5 Die Dicke der Protrusionen liegt vorzugsweise im Bereich von 5 bis 100  $\mu\text{m}$ , insbesondere im Bereich von 10 bis 50  $\mu\text{m}$ . Bei nadelförmigen Protrusionen beträgt die Dicke an der Spitze vorzugsweise 1 bis 10  $\mu\text{m}$  und an dem gegenüberliegenden Ende vorzugsweise 5 bis 100  $\mu\text{m}$ .

10

Die geeignete Länge der Mikroprotrusionen hängt ab von der Gesamt-Dicke der Vorrichtung, insbesondere des Wirkstoffreservoirs, und von der erwünschten Eindringtiefe. Vorzugsweise haben die Mikroprotrusionen eine Länge im Bereich von 50 bis 500  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt im Bereich von 100 bis 300  $\mu\text{m}$ . Dabei wird ferner bevorzugt, dass sie um weniger als 300  $\mu\text{m}$ , insbesondere um weniger als 200  $\mu\text{m}$ , aus der hautseitigen Oberfläche der Vorrichtung (z. B. der Polymermatrixschicht) herausragen.

15

20

Die genannten Strukturen, welche das Herausziehen aus der Haut erschweren und der Verankerung dienen, sind an dem äußeren Umfang der Protrusionen angeordnet. Die Verankerungsstrukturen können auch in Vielzahl (2 oder mehr) an jeweils einer Protrusion vorhanden und können über deren gesamte Länge verteilt sein. Zumindest aber ist derjenige Bereich der Protrusionen, der aus der Oberfläche der Hautkontaktseite der Vorrichtung ~~herausragt~~, mit derartigen Strukturen versehen.

25

30

Die Verankerungsstrukturen können dadurch verwirklicht werden, dass die Längskontur der Mikroprotrusionen mit Hinterschneidungen versehen wird. Besonders bevorzugt wird eine Ausgestaltung dieser Strukturen in Form von Widerhaken, welche einem Herausziehen der Protrusionen aus der Haut

35

entgegenwirken. Eine Mikroprotrusion kann jeweils einen oder vorzugsweise mehrere derartiger Widerhaken aufweisen.

5 Eine weitere Ausführungsform der Erfindung sieht vor, dass die Mikroprotrusionen, oder zumindest eine Teilmenge davon, schraubenförmig gestaltet und drehbar angeordnet sind. Dadurch kann durch Anwendung einer rotierenden Bewegung das Eindringen in die Haut erleichtert und eine Verankerung in der Haut bewirkt werden. Der Drehantrieb kann beispielsweise durch mikromechanische Mittel, insbesondere durch mikro-  
10 mechanische Aktoren, bereitgestellt werden.

Im allgemeinen haben sämtliche Mikroprotrusionen eine Vorrichtung im wesentlichen die gleiche Form; die Erfindung umfaßt aber auch solche Ausführungsformen der Vorrichtung,  
15 bei denen zwei oder mehrere Gruppen unterschiedlich gestalteter Mikroprotrusionen vorhanden sind.

Die Anzahl der Mikroprotrusionen beträgt vorzugsweise 1 bis  $10^3$  pro  $\text{mm}^2$ , besonders bevorzugt 10 bis 100 pro  $\text{mm}^2$ .

20 Die Mikroprotrusionen sind mit der Rückschicht fest verbunden, oder/und sie sind in dem wirkstoffhaltigen Reservoir der Vorrichtung, das vorzugsweise als Polymer-Matrix gestaltet ist, eingebettet und befestigt. Alternativ können die Mikroprotrusionen auch auf oder in einer wirkstoff-  
25 durchlässigen Folie oder Membran angeordnet sein, die auf die hautseitige Oberfläche des Wirkstoffreservoirs aufkasschiert wird, so dass die vorzugsweise spitzen Enden der Mikroprotrusionen nach außen, d. h. zur Haut hin, gerichtet sind. Die genannte Membran oder Folie kann auch haftkleben-  
30 de Eigenschaften haben.

Insbesondere wenn die Mikroprotrusionen an einer halbstarren Stützfolie als Rückschicht verankert sind, ergibt sich der weitere Vorteil, dass die nach dem Widerhaken-Prinzip  
35 geformten Mikroprotrusionen bei spontanen Hautbewegungen dazu veranlasst werden, noch tiefer in die Haut einzudrin-

gen, da die Relativbewegungen der Haut über die Rückschicht oder Stützfolie auf die Mikroprotrusionen übertragen werden.

5 Gemäß einer weiteren Ausführungsform können die mit widerhaken-ähnlichen Strukturen ausgestatteten Mikroprotrusionen auch einen inneren Hohlraum oder Kanal aufweisen, in Form einer Hohlneedle mit einer Öffnung am distalen, hautseitigen Ende. Der Hohlraum oder Kanal steht mit einem flüssigkeits-  
 10 gefüllten Reservoir in Verbindung, in welches die Hohlneedeln eintauchen oder eingebettet sind.

Alternativ können die Mikroprotrusionen auch aus einem diffusiblen Material hergestellt sein, welches die Diffusion  
 15 von Wirkstoffen aus dem Reservoir (d. h. der Wirkstoff-Matrix) durch die Mikroprotrusionen in die Haut ermöglicht, so dass auch in diesem Fall - wie auch bei den Hohlneedeln - eine direkte Abgabe von Wirkstoffen in die Haut möglich ist.

20 Die Mikroprotrusionen können aus dem Fachmann bekannten, biokompatiblen und hautverträglichen Materialien, insbesondere Kunststoffen und Metallen, hergestellt werden.

Als Kunststoff-Materialien kommen beispielsweise in Betracht, einzeln oder in Kombination: Acrylonitril-Styrol-  
 25 Copolymere, Polymethylmethacrylate, PVC, Polytetrafluorethylen, Polyamide, Polyurethan, Polystyrol.

Als metallische Materialien kommen beispielsweise in Betracht: Edelstahl, Titan und Titan-Legierungen; Aluminium  
 30 und -legierungen; Legierungen aus Kobalt, Chrom und Molybdän.

Die Mikroprotrusionen können auf dem Fachmann bekannte Weise durch Spritzguss, Formpressen, Thermoformung, Tiefziehen, Extrusion, Ätztechniken etc. erzeugt werden.



Die Erfindung schließt aber auch solche Ausführungsformen mit ein, bei denen die Wirkstoffabgabe nicht direkt über die Mikroprotrusionen erfolgt, sondern über die hautseitige Oberfläche des Wirkstoffreservoirs. In diesem Fall be-

5 schränkt sich die Funktion der Mikroprotrusionen auf das Durchbrechen der Hautbarriere und das Verankern der Vorrichtung in der Haut.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist vorgesehen, dass

10 die Vorrichtung auf der Hautseite eine klebende Polymermatrix aufweist, die vorzugsweise flächengleich mit der Ebene der Mikroprotrusionen angeordnet ist. Durch diese Maßnahme wird eine noch stärkere Befestigung der Vorrichtung auf der Haut ermöglicht. Die Mikroprotrusionen ragen dabei vorzugs-

15 weise durchschnittlich um weniger als 300 µm, insbesondere um weniger als 200 µm, aus der Ebene der Polymermatrixschicht heraus. Die klebende Polymermatrix kann zugleich das Wirkstoffreservoir bilden und einen oder mehrere Wirkstoffe, wahlweise in Kombination mit einem oder mehreren

20 Hilfsstoffen, enthalten. Alternativ kann die klebende Polymermatrix wirkstofffrei sein, wobei der/die Wirkstoffe in einer oder mehreren zusätzlichen Schichten enthalten ist/sind.

25 Als Grundmaterial für die Herstellung der genannten Polymer-Matrix, des wirkstoffhaltigen Reservoirs oder einer haftklebenden Schicht eignen sich insbesondere folgende Polymere, einzeln oder in Kombination: Poly(meth)acrylate, Polyisobutylene, Polyterpene, Ethylenvinylacetat-Copolymere, Synthesekautschuke, Styrol-Isopren-Styrol-Block-

30 copolymere, Styrol-Butadien-Styrol-Blockcopolymere, Heißschmelzkleber, Mischungen aus Kautschuken und Harzen, Silikonhaftkleber, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylalkohole, Polyethylenglykole, Cellulosederivate (wie

35 z. B. Hydroxypropylmethylcellulose). Haftklebende Formulie-

rungen auf Basis der genannten Polymere sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt.

Die Polymermatrix bzw. das Wirkstoffreservoir können ferner einen oder mehrere bekannte Hilfsstoffe enthalten, insbesondere aus der Gruppe der Weichmacher, Emulgatoren, Permeations-Enhancer, Klebrigmacher, Lösungsvermittler, Stabilisatoren, Füllstoffe und Trägerstoffe.

Die Polymermatrix weist vorzugsweise einen Polymer-Anteil von 10 bis 90 Gew.-%, insbesondere 30 bis 70 Gew.-% auf; der Anteil der Hilfsstoffe liegt bevorzugt zwischen 0,1 und 30 Gew.-%, insbesondere zwischen 1 und 10 Gew.-%. Der Wirkstoff-Gehalt liegt vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 20 Gew.-%, insbesondere von 0,5 bis 10 Gew.-%. Der Gewichtsanteil der Mikroprotrusionen wird bei der Berechnung nicht berücksichtigt.

Als Rückschicht oder Stützfolie eignen sich vor allem Polyester-Folien, welche sich durch besondere Festigkeit auszeichnen, wie z. B. Polyethylenterephthalat und Polybutylenterephthalat, darüber hinaus aber auch andere hautverträgliche Kunststoffmaterialien, wie z. B. Polyvinylchlorid, Ethylenvinylacetat, Vinylacetat, Polyethylen, Polypropylen und Cellulosederivate und viele andere mehr.

Die hautseitige Oberfläche der erfindungsgemäßen Vorrichtungen ist vorzugsweise mit einer ablösbaren Schutzfolie bedeckt, die vor der Applikation abgezogen wird. Für die ablösbare Schutzfolie können dieselben Materialien verwendet werden wie für die Rückschicht, vorausgesetzt, dass diese Schicht einer geeigneten Oberflächenbehandlung, z. B. Silikonisierung oder Fluorosilikonisierung, unterzogen wird. Es können aber auch andere ablösbare Schutzschichten, wie Polytetrafluorethylen-behandeltes Papier, Cellophan, Polyvinylchlorid, oder ähnliche verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen eignen sich in vorteilhafter Weise zur transdermalen Verabreichung von pharmazeutischen Wirkstoffen oder Impfstoffen zur therapeutischen oder prophylaktischen Behandlung, auch zum Zwecke der Immunisierung, von Menschen oder Tieren. Sie eignen sich insbesondere zur Verabreichung von höhermolekularen oder stark polaren Wirkstoffen mit wirksamen oralen Dosierungen (Mensch) von weniger als 10 mg/Tag.

Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen zeichnen sich einerseits durch eine sichere und langandauernde Haftung auf der Haut aus, andererseits ermöglichen sie die transdermale Verabreichung von solchen Wirkstoffen, die ansonsten für die transdermale Verabreichung nicht geeignet wären.

Vorzugsweise enthalten diese Vorrichtungen deshalb einen oder mehrere Wirkstoffe, der/die aus den Gruppen der Peptide (insbesondere Peptidhormone wie z. B. Insulin, Oxytocin, Vasopressin; Wachstumsfaktoren, Immunmodulatoren, Antibiotica), Proteine (z. B. Enzyme, Interferone, Interleukine, Antikörper), hochaktive gentechnologisch hergestellte Wirkstoffe; Oligonucleotide (z. B. Antisense-Oligonucleotide) und Polynucleotide (z. B. Plasmide) ausgewählt ist/ sind, oder/und sie enthalten einen oder mehrere Aktiv-Impfstoffe, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, die lebende Bakterien, abgetötete Bakterien, attenuierte oder gentechnisch veränderte Viren, inaktivierte Viren, bakterielle Toxoide, Proteine, Glykoproteine, gentechnisch hergestellte Antigene sowie Oligo- und Polynucleotide umfaßt.

Daneben können die erfindungsgemäßen Vorrichtungen auch zur Verabreichung anderer pharmazeutischer Wirkstoffe verwendet werden. Hierfür kommen insbesondere Wirkstoffe aus folgenden Gruppen in Betracht:

5 Blutdrucksenkende oder -regulierende Mittel; herzwirksame  
 Mittel (insbesondere beta-Blocker und Anti-Arrhythmica);  
 Analgetica; Steroidhormone; Anaesthetica; Appetitzügler;  
 Anti-Allergica, Antihistaminica; anti-arteriosklerotische  
 10 Wirkstoffe; anti-arthritische / antirheumatische Wirkstof-  
 fe; Antibiotica; Anticholinergica; Anticonvulsiva; Antide-  
 pressiva; antidiabetische Mittel; antidiarrhöische Wirk-  
 stoffe; Antidiuretica; Anti-Estrogene; Antimykotica / fun-  
 gizide Wirkstoffe, Wirkstoffe gegen Gicht; Lipidsenker;  
 15 Hormone; nicht-steroidale Antiphlogistica; Anti-Migräne-  
 Wirkstoffe; Wirkstoffe gegen Übelkeit; antineoplastische  
 Wirkstoffe; Anti-Parkinson-Wirkstoffe; antipsychotische  
 Wirkstoffe; antispastische / krampflösende Wirkstoffe; An-  
 tithrombotica; antivirale Wirkstoffe; Anxiolytica; Broncho-  
 20 dilatatoren; Calciumkanal-Blocker; Cholinergica; Cholin-  
 esterase-Inhibitoren; ZNS-Stimulantien; Dopaminrezeptor-  
 Agonisten; Immunomodulatoren, Immunsupprimierende Wirkstof-  
 fe; Ionenaustauscher-Harze; Monoaminoxidase-Inhibitoren;  
 Sedativa / Hypnotica; Thrombolytica; Vasodilatatoren; Vita-  
 mine.

25 Die Erfindung wird anhand der schematischen Darstellungen  
 der Fig. 1 bis 3 näher erläutert. Die dort gezeigten Aus-  
 führungsformen haben lediglich beispielhaften Charakter.

30 Fig. 1 und 2 zeigen jeweils eine Längsschnitt-Darstellung  
 einer erfindungsgemäßen Vorrichtung (1) zur transdermalen  
 Wirkstoff-Verabreichung, die sich im Zustand der Applikati-  
 on auf der Haut (7) befindet. (8) bezeichnet die in die Li-  
 pidmatrix der Haut eingelagerten Corneocyten.

35 Fig. 1 zeigt eine Vorrichtung (1), die eine Rückschicht  
 oder Stützfolie (2) und eine wirkstoffhaltige Polymermatrix  
 (3) aufweist. In dieser Matrix befindet sich eine Vielzahl  
 von Mikroprotrusionen (4), von denen zwei abgebildet sind.

Die Mikroprotrusionen (4) weisen an ihrem distalen Ende ihres im wesentlichen zylindrischen Schaftes eine Spitze (6) auf, mit der sie in die Haut (7) eindringen. Das gegenüberliegende Ende der Mikroprotrusionen (4) ist mit der Rück-  
 5 schicht (2) verbunden, so dass die Mikroprotrusionen (4) annähernd senkrecht zur Ebene der Rückschicht (2) angeordnet sind.

Die Mikroprotrusionen weisen widerhakenförmige Verankerungsstrukturen (5) auf. Die Mikroprotrusionen sind im  
 10 Querschnitt rund, ebenso wie die Verankerungsstruktur (5).

Fig. 2 zeigt eine Abwandlung der in Fig. 1 gezeigten Vorrichtung, wobei die Verankerungsstrukturen (5) der Mikroprotrusionen (4) schraubenförmig ausgebildet sind. Die  
 15 Mikroprotrusionen sind rotierend geführt und werden durch mikromechanische Antriebsmittel (nicht gezeigt) in Rotation versetzt. Im übrigen haben die Bezugszeichen dieselbe Bedeutung wie in Fig. 1.

Fig. 3 zeigt (in Schnitt-Darstellung) ein Beispiel eines mikromechanischen Aktors, der in einer erfindungsgemäßen Vorrichtung als Antriebsmittel verwendet werden kann, beispielsweise in einer Vorrichtung nach Fig. 2.

Durch Bewegung einer Mikro-Zahnstange (10) in einer der Pfeilrichtungen wird der Antrieb des Mikro-Zahnrades (11) bewirkt. Die Achse (12) des Zahnrades kann, wie in Fig. 2 gezeigt, in ihrem distalen (der Haut zugewandten) Bereich mit einer schraubenförmigen Verankerungsstruktur ausgestattet sein.

Durch Verwendung einer Vielzahl von Zahnstangen (10) und  
 30 Zahnrädern (11) kann ein gleichsinniger Antrieb einer Vielzahl von schraubenförmigen Mikroprotrusionen (4, 5) bewirkt werden. Dabei besteht ferner die Möglichkeit, dass durch jeweils eine Zahnstange (10) zwei oder mehrere Zahnräder

35 (11) gemeinsam angetrieben werden.



## Ansprüche

1. Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung von Wirkstoffen, mit einer Rückschicht und einem damit verbundenen wirkstoffhaltigen Reservoir, dadurch gekennzeichnet, dass die hautseitige Kontaktfläche der Vorrichtung eine Vielzahl von Mikroprotrusionen aufweist, die zum Eindringen in die Haut geeignet sind, und die mit Strukturen ausgestattet sind, welche das Herausziehen der Protrusionen aus der Haut erschweren.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zum Einstechen der Mikroprotrusionen in die Haut eine geringere Kraft erforderlich ist als zum nachfolgenden Herausziehen aus der Haut.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikroprotrusionen nadelförmig sind.
4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Vielzahl von Mikroprotrusionen umfaßt, deren Längskontur eine oder mehrere Hinterschneidungen aufweist, wodurch die genannten Strukturen gebildet werden.
5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Vielzahl von Mikroprotrusionen aufweist, bei denen die genannten Strukturen als Widerhaken ausgebildet sind, wobei jede dieser Mikroprotrusionen einen oder mehrere solcher Haken aufweist.
6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Vielzahl von Mikroprotrusionen aufweist, die schraubenförmig gestaltet und drehbar angeordnet sind und dadurch beim Anwenden einer rotierenden

Bewegung das Eindringen in die Haut erleichtern und eine Verankerung in der Haut bewirken.

7. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet,  
5 dass der Drehantrieb durch mikromechanische Aktoren bewirkt wird.

8. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
10 dadurch gekennzeichnet, dass die Mikroprotrusionen, oder zumindest einige davon, in dem wirkstoffhaltigen Reservoir befestigt sind.

9. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
15 dadurch gekennzeichnet, dass die Mikroprotrusionen, oder zumindest einige der Mikroprotrusionen, mit der Rückschicht verbunden sind.

10. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
20 dadurch gekennzeichnet, dass die Mikroprotrusionen, oder zumindest einige der Mikroprotrusionen, als Hohlnadeln ausgeführt sind.

11. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
25 dadurch gekennzeichnet, dass sie auf der Hautseite eine klebende Polymermatrix aufweist, die vorzugsweise flächengleich mit der Ebene der Mikroprotrusionen angeordnet ist.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,  
30 dass die Mikroprotrusionen durchschnittlich um weniger als 300 µm aus der Ebene der Polymermatrixschicht herausragen.

13. Vorrichtung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass die klebende Polymermatrix zugleich das  
35 Wirkstoffreservoir bildet und einen oder mehrere Wirkstoffe, wahlweise in Kombination mit einem oder mehreren Hilfsstoffen, enthält.

14. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass sie einen oder mehrere Wirk-  
stoffe enthält, der/die aus den Gruppen der Peptide, Prote-  
5 ine, Oligonucleotide und Polynucleotide ausgewählt ist/  
sind.

15. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass sie einen oder mehrere Impf-  
10 stoffe enthält, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, die  
Bakterien, Viren, bakterielle Toxoide, Oligo- und Polynuc-  
leotide sowie gentechnisch hergestellte Antigene umfaßt.

16. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der vorange-  
15 henden Ansprüche zur transdermalen Verabreichung von Wirk-  
stoffen oder Impfstoffen an einen menschlichen oder tieri-  
schen Organismus.

17. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet,  
20 dass die Wirk- oder Impfstoffe aus der Gruppe ausgewählt  
sind, die Peptide, Proteine, Oligonucleotide, Polynucleoti-  
de, Bakterien, Viren, inaktivierte Viren, bakterielle Toxo-  
de, Oligo- und Polynucleotide sowie gentechnisch herge-  
stellte Antigene umfaßt.

### Zusammenfassung

Eine Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung von Wirkstoffen, mit einer Rückschicht und einem damit verbundenen wirkstoffhaltigen Reservoir, ist dadurch gekennzeichnet, dass die hautseitige Kontaktfläche der Vorrichtung eine Vielzahl von Mikroprotrusionen aufweist, die zum Eindringen in die Haut geeignet sind, und die mit Strukturen ausgestattet sind, welche das Herausziehen der Protrusionen aus der Haut erschweren.

FIG. 1

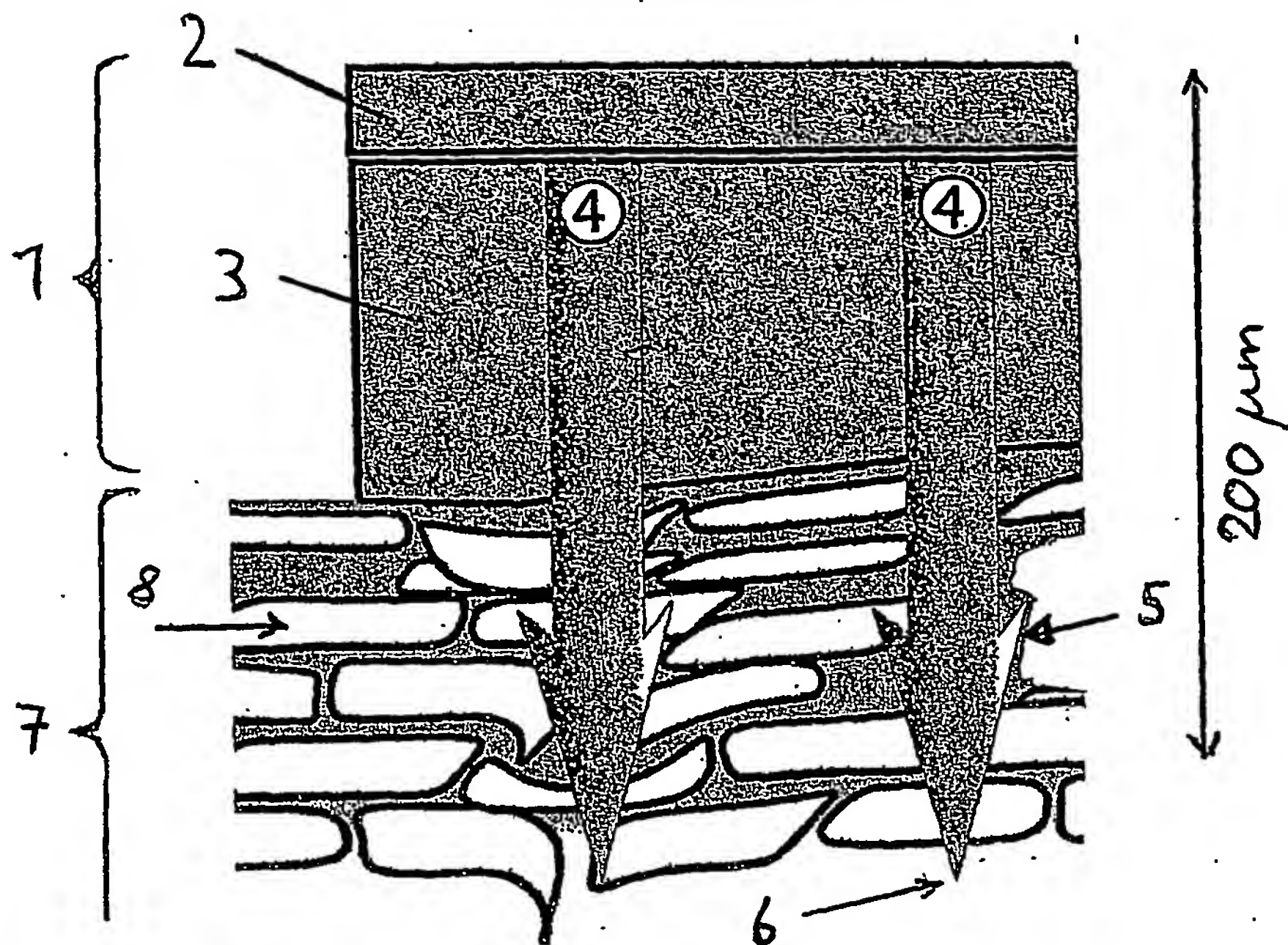


FIG. 2

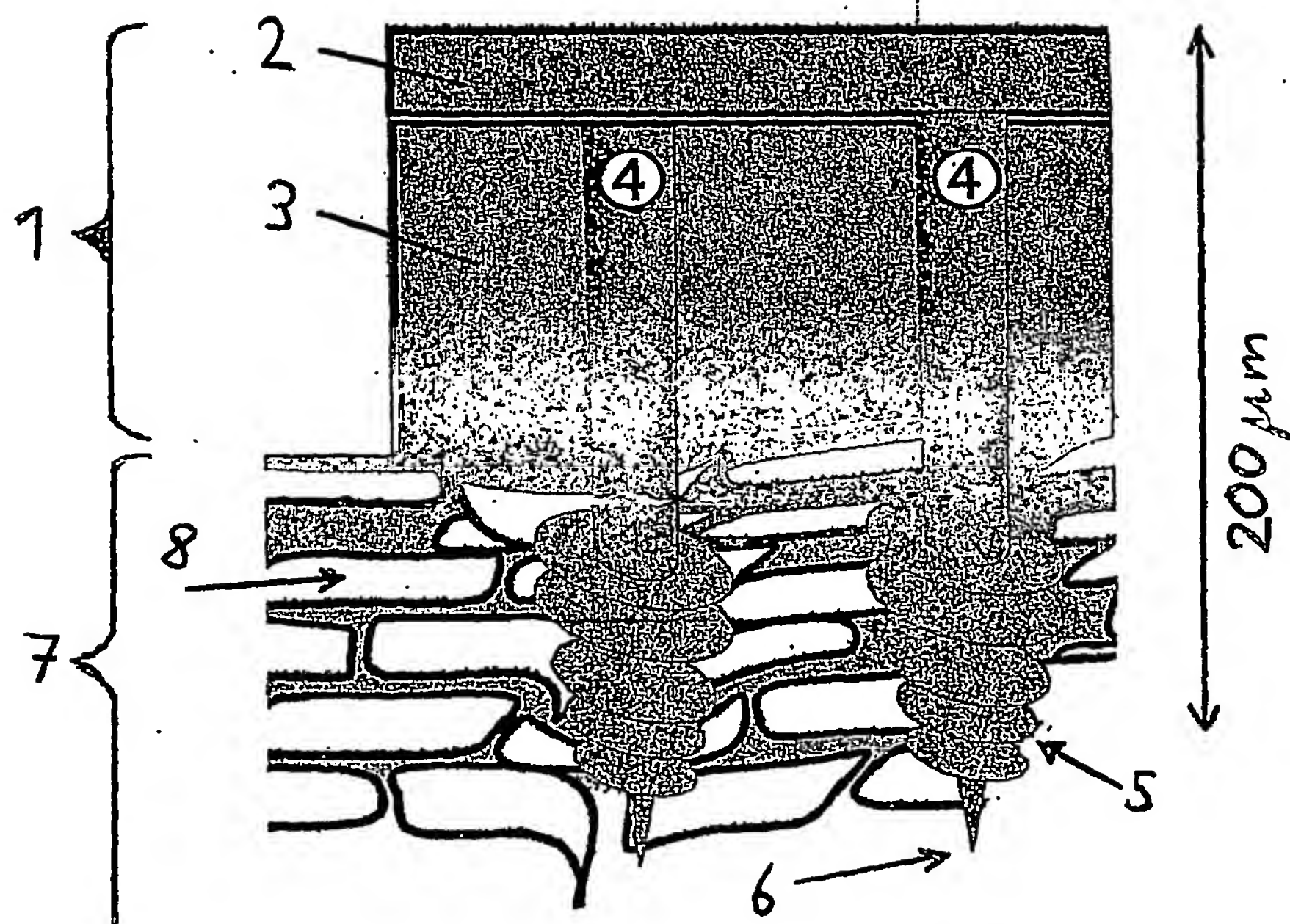
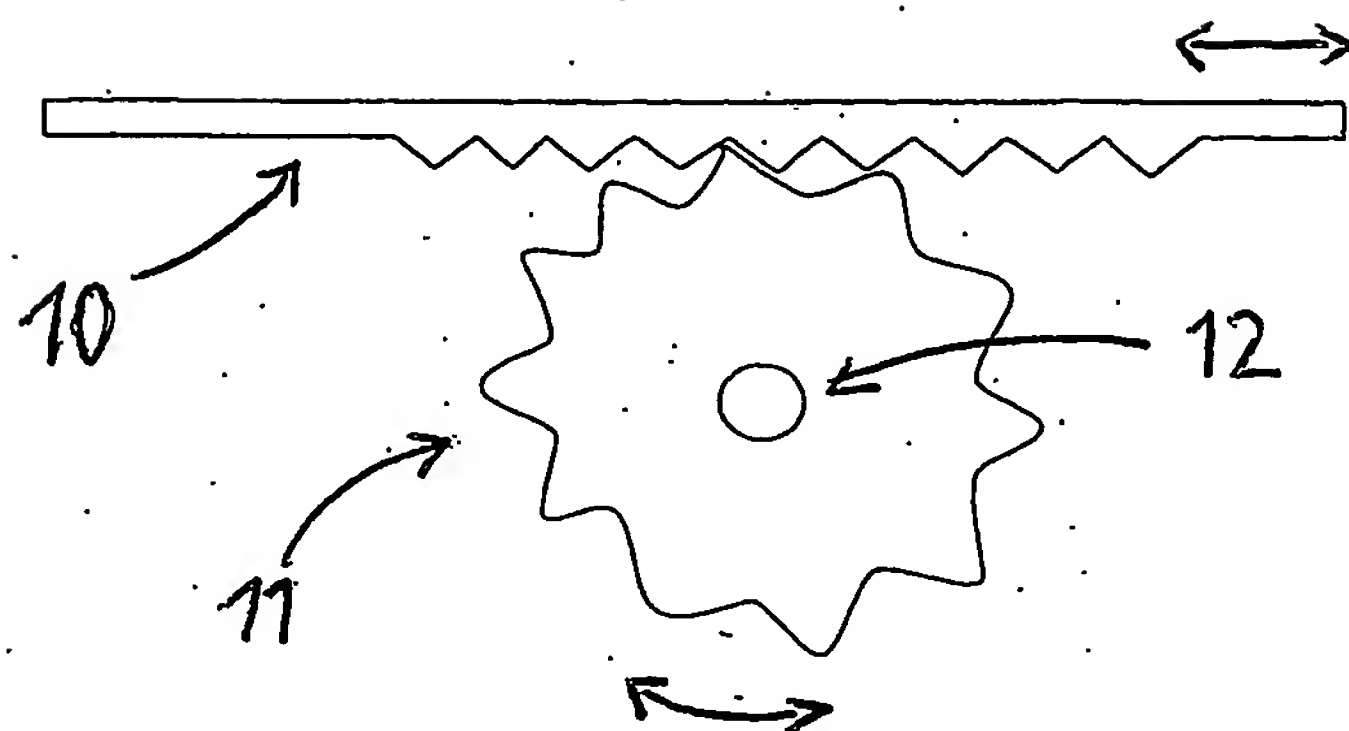




FIG. 3



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**